

三联药物方案对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效分析

龙升华^a, 柯正华^a, 柯金勇^{b*}

(鄂东医疗集团黄石市中心医院 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室 a. 呼吸内科; b. 血液肿瘤内科, 湖北 黄石 435000)

【摘要】目的: 分析替加环素、头孢哌酮钠/舒巴坦、多黏菌素 E 三联药物方案对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者的病原菌清除率、病程以及实验室指标的影响。**方法:** 选取 2015 年 10 月至 2017 年 10 月黄石市鄂东医疗集团中心医院治疗的 86 例多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者, 随机分为观察组 ($n=43$) 及对照组 ($n=43$)。对照组给予替加环素联合头孢哌酮钠/舒巴坦进行药物治疗, 观察组给予替加环素、头孢哌酮钠/舒巴坦、多黏菌素 E 三联药物治疗, 治疗时间为 2 周。所有患者治疗前、后痰培养, 观察其病原菌清除率、实验室指标不良反应发生情况以及生活质量情况。**结果:** 从 314 例痰培养中培养出 86 株多重耐药鲍曼不动杆菌。观察组细菌清除率为 86.05%, 远高于对照组的 67.44%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组在白细胞恢复正常、体温降低、肺啰音消失以及胸片阴影消退方面的时间均低于对照组 ($P<0.05$), 体征症状改善更为明显。治疗 2 周后, 观察组患者在降钙素原、血清 C 反应蛋白以及体温水平均低于对照组, 在 WBC 水平略高于对照组 ($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率为 11.73%, 对照组为 13.95%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组生活质量情况显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论:** 头孢哌酮钠/舒巴坦、替加环素、多黏菌素 E 三药联用治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者能够提高鲍曼不动杆菌的细菌清除率, 改善患者症状体征。

【关键词】 多黏菌素 E; 多重耐药鲍曼不动杆菌; 肺炎

【中图分类号】 R969.3; R978

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0046-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.011

Effect of triple-drug regimen on pathogen clearance, disease course and laboratory index of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia

LONG Sheng-hua^a, KE Zheng-hua^a, KE Jin-yong^{b*}

(a. Department of Respiratory Medicine; b. Department of Hematology and Oncology, Central Hospital of Edong Healthcare, Huangshi City, Hubei Key Laboratory of Kidney Disease Pathogenesis and Intervention, Hubei Huangshi 435000, China)

【Abstract】 Objective: To study the effect of tigecycline, cefoperazone sodium/sulbactam, and polymyxin E triple drug regimens on pathogen clearance, disease course, and laboratory parameters in the multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients. **Methods:** 86 patients with severe drug resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia were treated in Central Hospital of Edong Healthcare, Huangshi City from October 2015 to October 2017 were randomly divided into observation group ($n=43$) and control group ($n=43$). The control group was treated with tigecycline combined with cefoperazone sodium/sulbactam sodium, and the observation group was treated with tigecycline, cefoperazone sodium/sulbactam sodium and polymyxin E, the treatment duration was 2 weeks. All patients were treated with sputum culture before and after treatment, and their pathogenic bacteria clearance rate, laboratory indexes, adverse reactions and quality of life were observed. **Results:** 86 strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* were isolated from 314 sputum cultures. The bacterial clearance rate in the observation group was 86.05%, much higher than that in the control group (67.44%), and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The time spent in the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$) in the recovery of normal WBC, hypothermia, disappearance of pulmonary rales and the improvement of chest film. Also, the their

[收稿日期] 2018-05-25

[作者简介] 龙升华, 男, 大学本科, 主治医师; 研究方向: 呼吸系统疾病诊断与治疗; E-mail: longsh79@163.com

[通信作者] *柯金勇, 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 血液肿瘤; E-mail: 971135735@qq.com

symptoms and signs were better. After 2 weeks of treatment, the levels of PCT, CRP and body temperature in the observation group were lower than those in the control group, and the WBC level was slightly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 11.73% in the observation group and 13.95% in the control group, with no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The quality of life in the observation group was significantly better than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of cefoperazone sodium/sulbactam sodium, tigecycline, and polymyxin E in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia can increase the bacterial clearance rate of *Acinetobacter baumannii* pneumonia and improve the symptoms and signs of patients.

【Key words】 polymyxin E; multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*; pneumonia

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, Ab) 可长期存活于医院的多种环境中,是导致院内感染的高发病率和致死率的原因,也是医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP) 检出的重要致病菌之一^[1-2]。由于其天然和获得性耐药以及超强的适应能力,逐渐成为最常见的多重耐药菌。在多重耐药不动杆菌 (multi-drug resistance Ab, MDR-Ab) 肺炎的治疗中,舒巴坦由于可以抑制 Ab 所产生的 β -内酰胺酶活性,同时与 Ab 的青霉素结合蛋白 2a 结合,具有对鲍曼不动杆菌独特的杀菌作用^[3],舒巴坦与 β -内酰胺类抗生素的复合制剂联合其他药逐渐成为治疗 MDR-Ab 肺炎的主要治疗方案^[4]。课题组研究了舒巴坦复合制剂 (头孢哌酮钠/舒巴坦) 联合替加环素、多黏菌素治疗 MDR-Ab 肺炎患者,观察三药联用方案对改善患者症状、细菌清除情况、实验室指标以及不良反应发生情况的影响。本研究经黄石市鄂东医疗集团中心医院 (以下简称我院) 伦理委员会审批通过。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2015 年 10 月至 2017 年 10 月于我院住院治疗的 86 例多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者。纳入标准:①符合《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》的诊断标准^[5],经痰培养病原学确认;②均为医院获得性肺炎;③患者及家属均签署知情同意书。排除标准:①对治疗药物过敏者;②患有免疫缺陷性疾病、肺结核、肺水肿、肺栓塞或肺部肿瘤者;③有严重心、肝、肾损害或其他系统严重感染者;④不能坚持随访者。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 根据随机双盲法将符合条件的患者分为观察组及对照组。

1.2.2 治疗方法 研究对象在入院之后,均进行药

物对症治疗以及痰培养。对照组给予替加环素联合头孢哌酮钠/舒巴坦治疗。替加环素 (商品名:泰阁;规格:50 mg;生产厂家:惠氏制药有限公司) 用法用量:静脉滴注,首次剂量为 100 mg,之后每间隔 12 h 静滴 50 mg;头孢哌酮钠/舒巴坦 (商品名:凡林;规格:头孢哌酮钠:舒巴坦为 1.0 g : 1.0 g;生产厂家:扬子江药业集团有限公司) 用法用量:静脉滴注,每 12 h 静滴 4 g。观察组在对照组治疗基础上行多黏菌素 E 治疗,多黏菌素 E (商品名:硫酸多黏菌素 E;规格:50 万 u;生产厂家:上海新先锋药业有限公司) 用法用量:肌注,每天 100 万 ~ 150 万 u,分为 2 ~ 3 次注射。2 组患者均持续治疗 2 周。比较实验室指标、影像学指标、症状体征、细菌清除情况、不良反应发生情况以及生活质量情况,生活质量选择健康调查简表 (SF-36) 评判。

1.2.3 观察指标 ①2 组患者细菌清除情况:分为清除、假定清除、未清除、假定未清除,经过治疗后 3 次细菌培养均为阴性视作清除。细菌清除率 (%) = 清除例数/总例数 $\times 100\%$;患者临床体征消失,但细菌培养结果有阴性者设为假定清除;患者临床体征消失,但细菌培养结果阳性者设为假定清除。②2 组患者的症状体征缓和时间。③2 组患者的实验室指标,包括体温、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、血清 C 反应蛋白 (c-reaction protein, CRP)、白细胞 (white blood cell, WBC) 计数。

1.3 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量指标采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 86 例符合标准的患者。观察组与对照

组各43例。2组患者在年龄、性别、APACHE II评分、基础疾病等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表1。

表1 患者的一般情况

一般情况	观察组 (n=43)	对照组 (n=43)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	42.86 ± 9.80	43.65 ± 10.08	-0.368	0.713
APACHE II 评分(分)	17.96 ± 3.87	18.03 ± 4.01	-0.082	0.935
性别(男, %)	27(62.79)	28(65.12)	0.050	0.822
基础疾病[n(%)]				
高血压	12(27.91)	10(23.26)	0.244	0.621
糖尿病	6(13.95)	8(18.60)	0.341	0.559
冠心病	7(16.28)	6(13.95)	0.368	0.713
脑血管疾病	6(13.95)	5(11.63)	0.104	0.747

2.2 2组患者病菌清除情况比较

观察组细菌清除率为86.05%, 远高于对照组的67.44%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.170$, $P < 0.05$), 见表2。

表2 2组患者病菌清除情况[n(%)]

组别	清除	假定清除	假定未清除	未清除	清除
观察组 (n=43)	23(53.49)	14(32.56)	4(9.30)	2(4.65)	37(86.05)
对照组 (n=43)	20(46.51)	9(20.93)	7(16.28)	7(16.28)	29(67.44)

2.3 2组患者症状体征改善时间情况比较

观察组在WBC恢复正常、降温、肺啰音消失以及胸片阴影消退方面所花费时间均短于对照组(均 $P < 0.05$), 体征症状改善更为快速。见表3。

2.4 2组患者实验室指标比较

2周治疗后, 观察组患者在PCT、CRP以及体温水平均低于对照组, 在WBC水平略高于对照组

($P < 0.05$), 见表4。

2.5 2组患者不良反应发生情况比较

2组患者不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.220$, $P > 0.05$), 见表5。

2.6 2组患者生活质量情况比较

根据SF-36评分标准, 观察组生活质量情况显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表6。

表3 2组患者症状体征改善时间情况比较(d, $\bar{x} \pm s$)

症状体征	观察组 (n=43)	对照组 (n=43)	t 值	P 值
WBC 正常	4.08 ± 0.97	5.44 ± 1.02	-6.336	0.000
降温	3.45 ± 0.66	5.15 ± 0.98	-9.435	0.000
肺啰音消失	7.18 ± 1.23	8.97 ± 1.54	-5.956	0.000
胸片阴影消退	13.62 ± 2.21	14.97 ± 2.66	-2.560	0.012

注: WBC: 白细胞

表4 2组患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 (n=43)	对照组 (n=43)	t 值	P 值
PCT($g \cdot L^{-1}$)	1.92 ± 1.30	2.90 ± 2.18	-2.532	0.013
CRP($mg \cdot L^{-1}$)	30.59 ± 25.97	43.85 ± 22.19	-2.546	0.013
WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	10.48 ± 2.89	9.36 ± 2.07	2.066	0.042
体温($^{\circ}C$)	37.10 ± 1.22	37.84 ± 1.12	-2.930	0.004

注: PCT: 降钙素原; CRP: C反应蛋白; WBC: 白细胞

表5 2组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	胸闷	气短	恶心呕吐	胃肠道不适	合计
观察组 (n=43)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	5(11.73)
对照组 (n=43)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	3(6.98)	6(13.95)

3 讨论

在我国鲍曼不动杆菌是HAP的首要致病原, 随着侵入性操作、广谱抗菌素的应用等多重因素, 多

表6 根据SF-36评分标准, 2组患者生活质量得分情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	躯体功能	心理功能	社会功能	物质功能
观察组(n=43)	治疗前	51.32 ± 5.20	46.23 ± 6.23	52.31 ± 5.10	53.21 ± 5.51
	治疗后	68.99 ± 6.78 ^{a,b}	69.58 ± 4.09 ^{a,b}	70.28 ± 7.21 ^{a,b}	72.46 ± 6.52 ^{a,b}
对照组(n=43)	治疗前	51.39 ± 5.22	46.71 ± 5.98	53.58 ± 5.15	54.79 ± 5.42
	治疗后	60.20 ± 5.69 ^a	60.00 ± 4.01 ^a	61.32 ± 8.11 ^a	62.11 ± 7.08 ^a

注: 组内比较, ^a $P < 0.05$; 治疗后与对照组比较, ^b $P < 0.05$

重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-Ab)也逐年增加。根据2015年中国CHINET监测的数据结果显示,Ab耐药性最低的药物分别是多黏菌素B、替加环素、头孢哌酮钠/舒巴坦^[6]。舒巴坦类药物可使Ab细菌体内的 β -内酰胺酶灭活,从而恢复耐药菌对这类抗菌药物的敏感性,故目前在MDR-Ab肺炎的治疗中,舒巴坦及其复合制剂如哌拉西林/舒巴坦、头孢哌酮钠/舒巴坦、氨苄西林钠/舒巴坦、阿莫西林/舒巴坦对不动杆菌具有良好的抗菌活性。在临床中寻找MDR-Ab肺炎更合理、耐药率低、安全的最好药物治疗方案,是目前研究的热点^[7]。本研究从314例患者痰培养结果中,共筛选出86株多重耐药鲍曼不动杆菌,观察头孢哌酮钠/舒巴坦+替加环素+多黏菌素E三药联用方案在改善MDR-Ab肺炎患者症状体征、细菌清除情况、实验室指标及不良反应发生情况的影响。

替加环素是米诺环素的衍生物,其9位上的甘氨酸环基团有效地提高药物与靶位亲和力,形成空位以拮抗细菌的核糖体耐药及外排泵机制,具有广谱抗菌作用^[8-9]。同时有研究表明,替加环素在治疗重症肺炎患者的具有较高的临床成功率,在治疗APACHE II评分>15分患者的有效率>70%^[10]。根据表2结果显示,观察组的细菌清除率为86.05%,远高于对照组的67.44%,表现头孢哌酮钠/舒巴坦、替加环素、多黏菌素E三药联用较两药联用细菌清除率更高,根据2组患者病程记录发现,三药联用缩短了患者WBC恢复正常的时间,同时也缩短了体温降低、肺啰音消失以及胸片阴影消退的时间,在改善缓解MDR-Ab肺炎患者的症状、体征方面更为明显。这也许与多黏菌素E通过游离氨基与MDR-Ab细胞膜上的磷酸根结合,竞争性取代 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 通道,破坏MDR-Ab外膜通透性并致死^[11]有关。但又有多项研究表明^[11-13],多黏菌素具有较为严重的肾毒性和神经毒性,可能会出现急性肾损伤。但本研究中观察组未发现明显的肾脏损伤,且2组患者的不良反应发生情况并无明显差异,这可能与本研究选取样本数量不充分有关,在以后的研究中会扩大样本数量,进一步观察三药联用对患者肾功能、神经功能以及死亡率的影响。

CRP作为由肝脏合成及分泌的一种急性反应蛋白,是炎症反应的敏感指标,其水平与炎症反应严重程度呈正相关性^[14]。同时PCT也是评估细菌性

感染疾病的重要指标,在本研究中2组患者的CRP、PCT水平均显著下降,而观察组治疗后CRP、PCT水平显著低于对照组,显示三药联用减轻了细菌引起的炎症反应,进一步降低炎症反应。

综上,头孢哌酮钠/舒巴坦、替加环素、多黏菌素E三药联用治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者能够提高Ab细菌清除率,改善患者症状体征,降低患者炎症反应。

【参考文献】

- [1] 王佳,骆霞,王林海,等.替加环素联合头孢哌酮钠/舒巴坦治疗多重/泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的Meta分析[J].临床药物治疗杂志,2017,15(1):38-42.
- [2] 杨涛,海峰,杨露.替加环素治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(3):371-373.
- [3] 邓树桦,何小凤.抗菌药物治疗医院获得性肺炎的新进展[J].现代医学与健康研究,2018,2(3):36-37.
- [4] 李双,张广庆,刘玉才.替加环素不同治疗方案对ICU泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的临床效果对比观察[J].中国抗生素杂志,2018,43(2):139-145.
- [5] 陈柏义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中国医药科学,2012,2(8):3-8.
- [6] 刘妍,袁应华.耐碳青霉烯类药物肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌对替加环素的敏感性及其药物敏感性试验的临床应用[J].检验医学,2018,33(2):147-151.
- [7] 庄雅娟,李云超,贯丽娟,等.替加环素联合小青龙汤雾化吸入治疗耐药鲍曼不动杆菌致呼吸机相关性肺炎疗效及对血清炎症因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(5):492-495.
- [8] 刘秋萍,徐凌.耐药鲍曼不动杆菌药物治疗的研究进展[J].实用药物与临床,2018,21(2):212-217.
- [9] 陈娅,胡潇云,刘瑶,等.多耐药鲍曼不动杆菌医院感染相关因素的Meta分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(11):1607-1612.
- [10] 覃英锴,梁桂才,覃燕玲.头孢哌酮钠/舒巴坦联合替加环素对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者炎症反应的影响[J].中国医院药学杂志,2017,37(20):2077-2080.
- [11] 胡海英.胸腺肽 α_1 联合替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(4):640-643.
- [12] 赵欣,刘长庭.鲍曼不动杆菌的耐药机制研究进展[J].解放军医学院学报,2017,38(5):490-493.
- [13] 陈浩俊,李从荣.鲍曼不动杆菌对替加环素耐药机制的研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(3):336-340.
- [14] 王融溶,姜赛平.头孢哌酮钠/舒巴坦临床应用研究进展[J].临床合理用药,2017,10(4):177-180.

(本文编辑:刘彤)